

# Zelená chemie

Biotechnologie

Jaromír Literák



„Jakákoliv technologie, která využívá biologické systémy, živé organismy nebo jejich části k výrobě chemických látek, jejich přeměně či jejich jinému specifickému využití“

- Biotechnologie mají dlouhou historii, v současné době dochází k jejich bouřlivému rozvoji, zvláště ve spojení s geneticky modifikovanými organismy.

**Červená biotechnologie** – využití v lékařství a ve farmacii (výroba antibiotik, bílkovin, protilátek. . .).

**Bílá (šedá) biotechnologie** – průmyslová výroba chemických látek.

**Zelená biotechnologie** – využití biotechnologií v zemědělství.

# Biotechnologie v průmyslu

Odvětví	Složitost zpracování	Typ katalyzátoru	Produkt
Základní výroba	Nízká	MO/enzymy	Malé organické molekuly
Čisté chemikálie	Střední	MO/enzymy	Malé organické molekuly
Detergenty	Nízká	MO	Enzymy
Kosmetika	Střední až vysoká	MO/enzymy/ buňky savců	Proteiny a malé molekuly
Farmacie	Střední až vysoká	MO/enzymy	Malé organické molekuly
Biofarmacie	Vysoká	MO/buňky savců	Proteiny
Potravinářství	Střední	MO/enzymy	Proteiny a malé molekuly
Těžba kovů	Nízká	MO	Kovy a jejich sloučeniny
Zpracování odpadů	Nízká	MO	Čistý vzduch, voda, půda

MO – mikroorganismy

## Roční biotechnologická produkce chemických látek (2005)

Produkt	Roční produkce/t	Produkt	Roční produkce/t
Bioethanol	26.000.000	L-Hydroxyfenylalanin	10.000
L-Glutamová kys.	1.000.000	6-Aminopenicilinová kys.	7.000
Citronová kys.	1.000.000	Nikotinamid	3.000
L-Lysin	350.000	<i>p</i> -Hydroxyfenylglycin	3.000
Mléčná kys.	250.000	Vitamín F	1.000
Potravinářské enzymy	100.000	7-Aminocefalosporinová kys.	1.000
Vitamín C	80.000	Aspartam	600
Glukonová kys.	50.000	L-Methionin	200
Antibiotika	35.000	Dextran	200
Xanthan	30.000	Vitamín B <sub>12</sub>	12
L-Threonin	10.000	Provitamín D <sub>2</sub>	5

Biotechnologie mají specifika, která jsou přitažlivá z pohledu zelené chemie:

- Základním rozpouštědlem a reakčním prostředím je voda (omezení spotřeby org. rozpouštědel).
- Reakce probíhají často za mírných podmínek (pokojová teplota, atmosferický tlak) nebo podmínek jen málo odlišných.
- Vzniká minimum vysoce toxických odpadů, méně škodlivých emisí.
- Chemické reakce probíhají často s vysokou selektivitou. Možnost stereoselektivních transformací.
- Enzymy jsou účinné katalyzátory, mohou nahradit běžné katalyzátory založené na těžkých kovech.
- Selektivní přeměna molekuly znamená menší potřebu aplikace chranicích skupin.

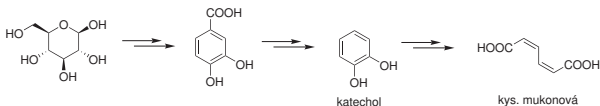
# Nevýhody biotechnologií

- Reakce probíhají často pomalu.
- Reakce probíhají ve zředěných roztocích, z toho plyne obtížná izolace látek z reakční směsi.
- Enzymy mohou být drahé, jsou obtížně recyklovatelné, citlivé k deaktivaci.
- Produkt biotransformace může brzdit vznik produktu (negativní zpětná vazba).
- Málokdy lze provést celou syntézu látky s využitím enzymatických reakcí.
- Užití vody jako reakčního prostředí vede k nežádoucím reakcím (hydrolyza, racemizace, polymerace).
- Lze obtížně odhadnout náklady spojené s vývojem biotechnologického procesu.
- Potřeba pečlivé sterilizace a čistoty vychází látek.

- Kvasný proces s využitím celých buněk.
  - Nevýhodná je ztráta energie a látky spojená s růstem biomasy.
  - Výhodou je přítomnost a regenerace (drahých) kofaktorů v buňce a stabilita enzymu.
- Reakce katalyzované enzymy nebo nerostoucími buňkami – výhodnější.

## Především následující typy reakcí:

- Oxidace, redukce.
- Příprava a hydrolýza esterů.
- Příprava aromatických sloučenin.



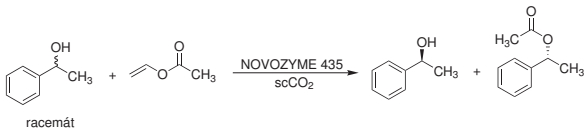
- Polymerace.

## Netradiční enzymatické reakce:

- Enzymy izolované z organismů žijících v extrémních podmínkách nacházejí uplatnění díky své zvýšené chemické a teplotní odolnosti (až do 120 °C).
- Imobilizace enzymů (usnadnění izolace katalyzátoru).
- Enzymatické reakce v organických solventech:
  - Enzym suspendovaný v organickém rozpouštědle (stopy vody jako solvatační obal enzymů).
  - Dvofázové uspořádání nebo inverzní micela.
  - Reakce v homogenním roztoku ve směsi vody s vodou mísitelným rozpouštědlem (např. glycerol, alkoholy).



- Enzymatické reakce probíhají také v superkritickém CO<sub>2</sub>.



- Role genetického inženýrství: zvýšení katalytické účinnosti, zvýšení stability.

## Typické operace:

- Produkt reakce je přítomen v roztoku:
  - Odstranění buněk (katalyzátoru) a pevných nečistot, zahuštění (redukce objemu).
- Produkt reakce je přítomen v buňce:
  - Rozpustný produkt: rozrušení buněčných stěn, odstranění pevných složek zahuštění.
  - Nerozpustný produkt: homogenizace směsi, odstředění, oplach pevného produktu, jeho rozpuštění a čištění.
- Čistící operace:
  - Srážení, adsorpce, extrakce.
  - Chromatografie.
  - Filtrace, diafiltrace, ultrafiltrace, pervaporace.

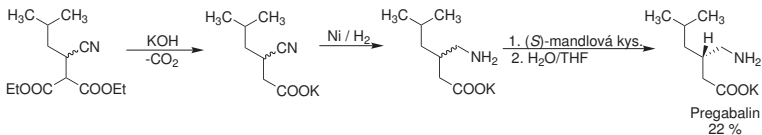
- Voda, anorganické soli, báze a kyseliny pro nastavení optimálního pH a vyčerení.
- Zdroj C (glukosa), zdroj N, malé množství organických látek, protipěnicí látky.

## **Zpracování:**

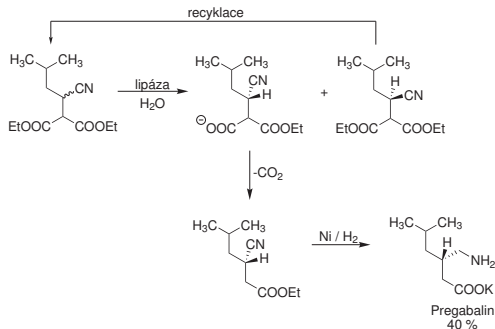
- Provozní materiál:
  - Voda, anorganické soli, báze a kyseliny, puify, močovina a detergenty.
  - Chromatografické kolony.
  - Alkoholy a glykoly C<sub>2</sub> až C<sub>5</sub> (rozpuštědla pro chromatografii).
  - Speciální organická rozpuštědla (např. acetonitril).
- Spotřební materiál:
  - Filtry, nádoby, trubice a spojky.
  - Ultrafiltrační a mikrofiltrační membrány.

- Částice s imobilizovanými enzymy se při míchání obrušují, což způsobuje problémy s jejich izolací a opětovným použitím.
- Pokud je substrátem  $O_2$ , může ve velkých reaktorech i při intenzivním míchání nastat v reakční směsi nedostatek kyslíku.
- Ve dvoufázovém uspořádání vznikají nároky na intenzivní míchání.

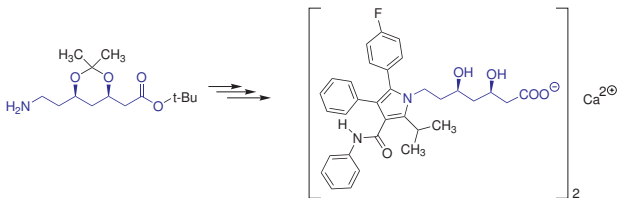
- **Pregabalin** – antikonvulzivum, aktivní pouze jeden enantiomer produktu.
- Klasická syntéza zahrnující dělení racemické směsi produktu krystalizací s (*S*)-mandlovou kyselinou může poskytnout maximálně 50% výtěžek žádaného enantiomeru, protože opačný enantiomer nelze recyklovat a tvoří odpad.
- Praktický výtěžek je 18–22 %.



- **Pregabalin**
- Žádaný enantiomer výchozí látky lze selektivně hydrolyzovat pomocí enzymu, druhý enantiomer lze recyklovat (přeměnit na racemickou směs).

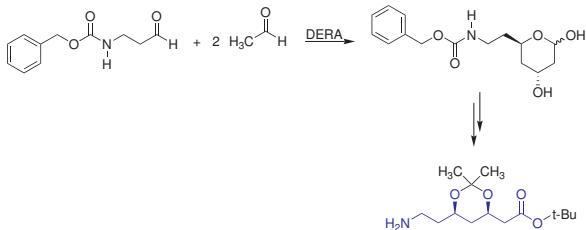


- **Atorvastatin**



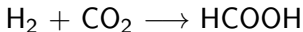
- Příprava řetězce je mnohastupňová syntéza, vychází z opticky čisté kys. jablečné, vyžaduje vytvoření druhého stereogenního centra s požadovanou konfigurací.

- **Atorvastatin**
- Dvojnásobnou aldolizací chráněného 3-aminopropanalu s dvěma molekulami acetaldehydu za katalýzy deoxyribose-5-fosfátaldolásou (DERA) lze připravit cyklický hemiacetal s oběma stereogenními centry, který lze snadno převést na požadovaný prekurzor syntézy Atorvastatinu.





- Anaerobní bakterie (produkující  $\text{CH}_4$  a  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) schopny enzymaticky redukovat  $\text{CO}_2$  pomocí  $\text{H}_2$ .



- Enzymy závislé na přítomnosti NADPH.
- *Acetobacterium woodii* – jeden enzym bez potřeby dalších bílkovin nebo kofaktorů. Navíc zdrojem elektronů může být rovněž ferredoxin vznikající enzymatickou oxidací CO.
- Bakterie může transformovat **syntézní plyn** (směs CO,  $\text{CO}_2$  a  $\text{H}_2$ ) na kyselinu octovou.
- Úměle snížení respirace  $\longrightarrow$  buněčný katalyzátor.

# Enzymy v organické syntéze

